

А.М. Миromanov, М.Н. Лазуткин, В.Н. Луценко, Е.В. Намоконов

К ВОПРОСУ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЕ

НУЗ ОАО РЖД «Дорожная клиническая больница на станции Чита II», Чита
ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Выполнено исследование содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 α) и белков антипротеазной системы (α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина) у 97 пациентов с закрытыми переломами длинных костей конечностей. На основании полученных данных разработан способ прогнозирования развития воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Предлагаемый способ позволяет с большей точностью предвидеть развитие воспалительных осложнений в послеоперационной ране на стадии доклинических проявлений.

Ключевые слова: диагностика, воспалительные осложнения, рана

TO THE QUESTION OF PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY PROCESS IN THE POSTOPERATIVE WOUND

A.M. Miromanov, M.N. Lazutkin, V.N. Lutsenko, E.V. Namokonov

*Railway hospital at station Chita II, Chita
Chita State Medical Academy, Chita*

The content investigation of blood serum of proinflammatory cytokines (TNF α , IL-1 α) and the proteins of anti-protease systems (α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobuline) was made in 97 patients with closed fractures of long tubular bones. On the basis of the received data the way of forecasting of development of inflammatory process in the postoperative period is developed. The offered way allows to expect with larger accuracy development of inflammatory complications in a postoperative wound at the stage of preclinical manifestations.

Key words: diagnostics, inflammatory complications, wound

Количество осложнений после переломов длинных трубчатых костей, даже не смотря на современные методы лечения, остается достаточно высоким. Гнойно-воспалительные осложнения и заболевания после переломов длинных костей конечностей также не имеют тенденции к снижению и все чаще регистрируются случаи скрытого течения инфекционного процесса [3, 7, 14]. Доказано, что при развитии гнойных осложнений иммунные реакции проявляются очень рано и их характер во многом определяет особенности клинического течения [10]. Известно, что практически любая хирургическая операция оказывает неблагоприятный эффект на иммунную систему и вызывает развитие иммунодефицита, главным проявлением которого являются инфекционные послеоперационные осложнения [1, 3]. Воспалительные и иммунные реакции являются результатом взаимодействия большого количества различных систем организма [5]. Иммунные клетки секретируют многочисленные растворимые медиаторы (цитокины), часть которых является высокоспецифическими. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на проникновение микроорганизмов или повреждение тканей [11]. Одной из регуляторных систем, инактивирующих высвобожденные цитокины, является антипротеазная система, которая осуществляет контроль над распределением, активностью и разрушени-

ем серии цитокинов (TNF α , IL-1 α и β , IL-2, IL-6, IFN, CSF). Активация α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) с последующей элиминацией цитокиновых рецепторов, обеспечивает снижение выраженности локальных и системных эффекторных реакций, обусловленных действием провоспалительных цитокинов (IL-1 α и β , IL-2, IL-6, TNF α) [6]. Определение степени иммунодефицита, а также факторов и механизмов, приводящих к развитию различных воспалительных осложнений, является важным в выборе правильной лечебной тактики [8, 9].

До настоящего времени не разработаны критерии, позволяющие предвидеть развитие гнойно-воспалительных осложнений после оперативного вмешательства. С этой целью мы решили оценить прогностическую значимость некоторых показателей адениловой системы и цитокинов сыворотки крови у больных в раннем послеоперационном периоде с закрытыми переломами длинных трубчатых костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 — поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Нами проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 97 пациентов в возрасте от 16 до 53 лет с закрытыми переломами длинных трубчатых костей в раннем послеоперационном периоде. Первую группу составили 30 пациентов с неосложненным течением закрытых переломов (заживление ран первичным натяжением). Вторая группа ($n = 30$) — с гнойно-воспалительными осложнениями (нагноение в линии перелома, осложненное периоститом, флегмонами и абсцессами околокостных мягких тканей). Третья группа ($n = 37$) — для оценки клинической эффективности прогностического коэффициента воспаления. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных на 30 здоровых донорах в возрасте от 18 до 40 лет. В работе использовали классификацию М.Е. Мюллера [15]. Пациенты были сопоставимы по возрасту, нозологическим формам и распространенности патологического процесса по (табл. 1).

Всем больным при поступлении (в день получения травмы) проводилась открытая репозиция отломков, с последующим функциональным металлоостеосинтезом пластинами или штифтами и адекватное дренирование. В дальнейшем применялась традиционная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.). Определение уровня α_1 -АТ и α_2 -МГ в сыворотке крови больных проведено методом иммуноэлектрофореза по Laurel, содержание цитокинов (TNF α , IL-1 α) методом твердофазного ИФА по стандартной методике с использованием тест-систем Pro-Con (г. Санкт-Петербург). Степень микробной обсемененности раны на 1 г ткани определяли экспресс методом [1].

Исследования проводились у больных на 2-е и 6-е сутки послеоперационного периода.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и не связанных между собой наблюдений с использованием критерия Стьюдента, а также вычислен показатель достоверности различий (p) при помощи электронной программы (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов после проведенного оперативного вмешательства, микробной обсемененности послеоперационных ран не выявлено.

Установлено, что у пациентов с неосложненным послеоперационным течением содержание IL-1 α и TNF α , по сравнению с контролем, увеличилось на 72,2 % и 112 % соответственно ($p < 0,001$). Показатели антипротеазной системы (α_1 -АТ, α_2 -МГ) на 2 сутки повышались на 42,6 % и 9,2 % соответственно ($p < 0,001$). В последующем уровень исследуемых параметров снижался, приближаясь к контрольным значениям (табл. 2). Клиническая картина в этой группе характеризовалась заживлением послеоперационных ран первичным натяжением и снятием швов на 9–10 сутки.

В группе с развившейся хирургической инфекцией уровень цитокинов (IL-1 α , TNF α), по сопоставлению с контрольными параметрами, повышался на 236,1 % и 312 % соответственно ($p < 0,001$), а исследуемые показатели антипротеазной системы увеличивались на 126,1 % и 124 % соответственно ($p < 0,001$). Клинически отмечалось развитие локального отека, гипертермии, участков размягчения мягких тканей с флюктуацией в области оперативного вмешательства, что потребовало проведения дополнительных хирургических манипуляций (снятие послеоперационных швов, вскрытие и дренирование). На фоне проведенной традиционной терапии у всех больных к 6 суткам отмечалось снижение содержания α_1 -АТ и α_2 -МГ по сравнению с 2 сутками на 8,6 % и 16,5 %, соответственно ($p < 0,001$), тогда как уровень IL-1 α и TNF α , оставался неизменным (табл. 2).

Значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления на вторые сутки травмы свидетельствует о напряжении защитных сил организма, направленных на купирование патологического процесса. Полученные данные закономерны, так как при любых гнойно-воспалительных заболеваниях концентрация провоспалительных цитокинов и белков антипротеазной системы значительно возрастает, т. к. дисбаланс в данных системах является одним

Таблица 1

Распределение больных по локализации и характеру переломов (по классификации Мюллера М.Е. и соавт., 1996)

Локализация и характер перелома	Группы			Итого
	I ($n = 30$)	II ($n = 30$)	III ($n = 37$)	
12C2	1	1	1	3
22B3	2	3	2	7
32A3	5	4	4	13
32B1	2	3	3	8
42A1	4	5	6	15
42B2	10	9	12	31
42C2	6	5	9	20
Итого	30	30	37	97

Динамика показателей провоспалительных цитокинов и белков антипротеазной системы у больных 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль ($n = 30$)	Группа I ($n = 32$)		Группа II ($n = 32$)	
		2 сутки	6 сутки	2 сутки	6 сутки
IL-1 α (пкг/мл)	36 $\pm$ 5	62 $\pm$ 3*	47 $\pm$ 4*/**	121 $\pm$ 8*	102 $\pm$ 7*
TNF α (пкг/мл)	25 $\pm$ 3	53 $\pm$ 2*	41 $\pm$ 3*/**	103 $\pm$ 9*	83 $\pm$ 6*
α_1 -АТ (мкг/мл)	2384 $\pm$ 22	3400 $\pm$ 24*	2536 $\pm$ 26*/**	5391 $\pm$ 42*	4926 $\pm$ 57*/**
α_2 -МГ (мкг/мл)	1742 $\pm$ 15	1902 $\pm$ 22*	1820 $\pm$ 23*/**	3902 $\pm$ 31*	3260 $\pm$ 35*/**

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем; ** – достоверные различия между 2 и 6 сутками.

из компонентов патогенеза при возникновении гнойных осложнений [13].

Учитывая полученные данные, нами создана прогностическая интегрированная система [12], основанная на взаимодействии некоторых показателей антипротеазной системы (α_1 -АТ, α_2 -МГ) и медиаторов иммунной системы (IL-1 α , IL-4), т. к. они достоверно отражают функциональное состояние системы резистентности и, как следствие, развитие и течение раневого процесса [2, 7].

Предлагаемый способ прогнозирования течения воспалительного процесса в послеоперационном периоде определяется путем расчета интегрированных показателей относительного содержания провоспалительных цитокинов P_1 и P_2 по формулам:

$$P_1 = \frac{TNF\alpha_i}{TNF\alpha_n}, \quad P_2 = \frac{IL-1\alpha_i}{IL-1\alpha_n},$$

и белков антипротеазной системы крови P_3 и P_4 по формулам:

$$P_3 = \frac{\alpha_1 - AT_i}{\alpha_1 - AT_n}, \quad P_4 = \frac{\alpha_2 - MG_i}{\alpha_2 - MG_n},$$

где i – содержание белков антипротеазной системы, провоспалительных цитокинов у больных; n – среднее значение белков антипротеазной системы, цитокинов у здоровых лиц.

После чего производится расчет интегрированного коэффициента путем отношения произведений показателей относительного содержания провоспалительных цитокинов к белкам антипротеазной системы по формуле:

$$K = \frac{P_1 \cdot P_2}{P_3 \cdot P_4}.$$

Параметры прогностического коэффициента трактуются следующим образом. Если коэффициент меньше 2,7, прогнозировали благоприятный исход воспалительного процесса. Если коэффициент больше или равен 2,7, прогнозировали развитие гнойно-воспалительных осложнений.

Установлено, что у больных с отсутствием гнойных осложнений на вторые сутки после оперативного вмешательства коэффициент составил $2,34 \pm 0,07$, на шестые сутки послеоперационного периода коэффициент снижался и регистрировался на значениях $1,95 \pm 0,05$ (рис. 1). Клиническая картина в данной группе характеризовалась заживлением ран первичным натяжением. В изучаемой группе больных, где коэффициент составил более 2,7, в дальнейшем развивалась клиника гнойных осложнений. На фоне проводимого комплексного (традиционного) лечения, к 6 суткам коэффициент составил $2,43 \pm 0,07$, в это время физикально отмечалось очищение ран от гнойно-некротических масс, уменьшение перифокального воспаления.

Проведена апробация данного коэффициента в клинике у 37 больных с закрытыми переломами длинных трубчатых костей (3 группа). Микробной обсемененности послеоперационных ран в данной группе также не выявлено.

Установлено, что у 31 больного коэффициент составил $2,51 \pm 0,02$. На фоне проведенной

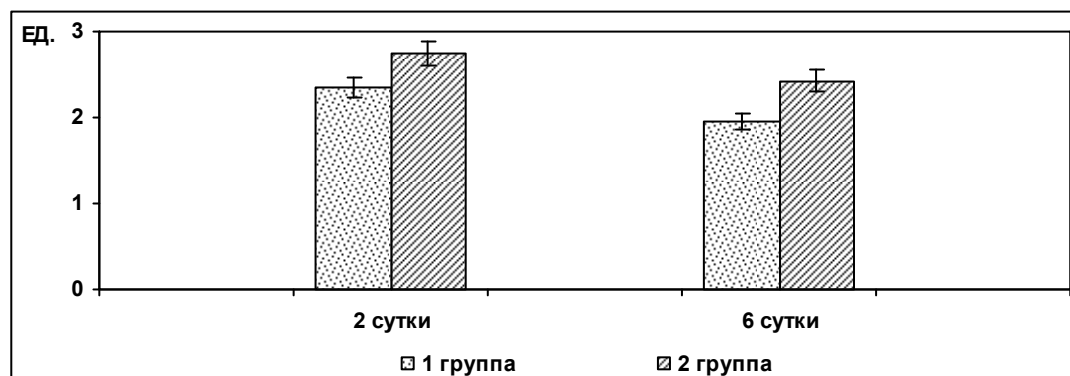


Рис. 1. Динамика прогностического коэффициента в послеоперационном периоде, $M \pm m$ /усл.ед.

традиционной терапии, у 29 пациентов гнойных осложнений не отмечено, в 2 эпизодах зарегистрировано развитие инфекционных осложнений. У 6 пациентов коэффициент регистрировался на цифрах $2,79 \pm 0,05$. В данной группе у 5 пациентов зафиксировано развитие гнойно-воспалительных осложнений, в 1 случае отмечено благоприятное течение послеоперационного периода (заживление раны первичным натяжением). Интерпретацию полученных значений осуществляли по стандартным тестам [4]. Таким образом, чувствительность предлагаемого способа прогнозирования составляет — 93,5 %, точность — 92 %, специфичность — 83,3 %.

ВЫВОДЫ

1. Исследование содержания IL-1 α , TNF α , α_1 -АТ и α_2 -МГ с вычислением коэффициента по предлагаемой формуле в раннем послеоперационном периоде у пациентов с закрытыми переломами длинных трубчатых костей позволяет прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений на стадии доклинических проявлений.

2. Данный коэффициент объективно отражает динамику развития воспалительной реакции в послеоперационной ране, что может позволить своевременно вносить необходимую коррекцию в лечение данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 427 с.
2. Герасимов А.А. Состояние системы резистентности организма у здоровых людей и у больных с холодовой травмой в условиях Забайкалья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / А.А. Герасимов. — Чита. 1996. — 21 с.
3. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: практическое руководство / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. — М.: Литтера, 2006. — 736 с.
4. Карманный справочник по диагностическим тестам / Под ред. В.С. Камышникова. — М.: МЕД-пресс-информ, 2004. — 464 с.
5. Кузник Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 2. — С. 3—16.

6. Минаев С.В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости / С.В. Минаев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 41—46.

7. Миromanов А.М. Патогенетическое обоснование использования вилона в комплексном лечении открытых переломов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / А.М. Миromanов. — Чита, 2007. — 22 с.

8. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50—53.

9. Послеоперационная динамика уровня цитокинов в крови в зависимости от использованных вариантов общей анестезии / И.З. Катиашвили, Н.Е. Буров, И.В. Срибный и др. // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 27—34.

10. Прогностическое значение исследования иммунитета и уровня провоспалительных цитокинов у больных с острым аппендицитом / Б.И. Кузник, Х.Р. Абдуллаев, И.Д. Лиханов и др. // Дальневосточный мед. журнал. — 2008. — № 3. — С. 38—41.

11. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных сил организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 9—16.

12. Способ оценки течения воспалительного процесса в послеоперационном периоде: пат. 2352943 Рос. Федерация. № 2007138694/14; заявл. 17.10.07; опубл. 20.04.09, Бюл. № 11. — 8 с.

13. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б.И. Кузник [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2008. — 311 с.

14. Хирургическое лечение больных с хроническим гнойным поражением костей и крупных суставов конечностей / Г.А. Оноприенко, О.Ш. Буачидзе, А.В. Еремин и др. // Хирургия. — 2005. — № 8. — С. 29—35.

15. Muller M.E. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones / M.E. Muller, S. Nazarian, P. Koch, J. Schtzker. — Springer-Verlag Heidelberg—York, 1996. — 32 p.

Сведения об авторах

Миromanов Александр Михайлович — кандидат медицинских наук. Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ГОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии. 672038, г. Чита, п. Ясный, ДОС 1-13. Тел.: (3022) 448-604. e-mail: miromanov_a@mail.ru

Лазуткин Михаил Николаевич — начальник дирекции медицинского обеспечения Забайкальской железной дороги. 672000, г. Чита, ул. Чкалова, 117. Тел.: 89144722973

Луценко Валерий Николаевич — начальник травматологического отделения 321 ОБКГ СибВО. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 36. Тел.: 89144713556

Намоконов Евгений Владимирович — доктор медицинских наук. Заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ГОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии. 672007, г. Чита, ул. Журавлева, 69-26. Тел.: (3022) 261-495